

УДК 621.039.8.002

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ТРИХЛОРИДА ЛЮТЕЦИЯ-177: ИНЖЕНЕРНЫЕ АСПЕКТЫ**¹Новиков С.Г., ¹Беринцев А.В., ¹Алексеев А.С., ¹Светухин В.В.,****¹Жуков А.В., ¹Фомин А.Н., ¹Кузнецов Р.А., ²Городецкий В.Г.,****²Карболин П.В., ²Преденна М.А., ²Ившин С.А., ²Ильин К.И., ²Марков Д.В.***¹Научно-исследовательский технологический институт им. С.П. Капицы**Ульяновского государственного университета, Ульяновск, e-mail: novikovsg@ulsu.ru;**²АО «Институт реакторных материалов», Заречный*

В работе приведены результаты разработки отдельных технологических операций и средств оснащения технологических операций технологического процесса производства на базе АО «Институт реакторных материалов» трихлорида лютеция-177 с удельной активностью 1 ТБк/мг активационным методом путем облучения нейтронами в реакторе ИВВ-2М стартового материала, содержащего изотопно-обогащенный лютеций-176, и последующей радиохимической переработки. Отмечено, что радионуклид лютеций-177 является самым перспективным β -излучающим радионуклидом, который может стать лидирующим в радионуклидной терапии онкологических заболеваний. В работе сделан акцент на технологических аспектах производства трихлорида лютеция-177, готовности предложенных технологических и контрольных операций к регулярному использованию. Разработано и испытано новое технологическое оборудование, обеспечивающее реализацию технологических операций в рамках процесса в ручном и автоматизированном режимах. Для контроля и документирования всех этапов производства в соответствии с требованиями систем гарантии качества (Quality Assurance System и Good Manufacturing Practice) разработана новая автоматизированная система, регистрации параметров технологических процессов, документирования и сопровождения жизненного цикла производства трихлорида лютеция-177, обеспечивающая сбор и хранение текстовой, графической и мультимедиаинформации обо всех этапах и операциях производства, анализа данных и формирования пакета документов для передачи потребителю трихлорида лютеция-177. Данная система объединяет в себе централизованное хранилище данных – сервер баз данных, набор электронно-вычислительных машин со специализированным программным обеспечением и технологическое оборудование, участвующее непосредственно в производстве на 10 производственных местах, а также рабочее место администратора-технолога, ответственного за качество и склад.

Ключевые слова: технология, трихлорид лютеция-177, реакторное облучение, технологическое оборудование, автоматизированная система

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR THE PRODUCTION OF LU-177: ENGINEERING ASPECTS**¹Novikov S.G., ¹Berintsev A.V., ¹Alekseev A.S., ¹Svetukhin V.V.,****¹Zhukov A.V., ¹Fomin A.N., ¹Kuznetsov R.A., ²Gorodetskiy V.G.,****²Karbolin P.V., ²Predeina M.A., ²Ivshin S.A., ²Ilin K.I., ²Markov D.V.***¹Technological Research Institute S.P. Kapitsa of Ulyanovsk State University,**Ulyanovsk, e-mail: novikovsg@ulsu.ru;**²Institute of Nuclear Materials (JSC «INM»), Zarechny*

The paper presents the results of the development of separate technological operations and equipment for the technological operations of the technological process of production of Lutetium trichloride-177 on the basis of JSC «Institute of Reactor Materials» with a specific activity of 1 TBq/mg by means of an activation method by irradiating neutrons in the IVB-2M reactor with a starting material containing isotopically – enriched lutetium-176 and subsequent radiochemical processing. The Lutetium-177 radionuclide is one of the most promising β -emitting radionuclide, which can become a leading material in radionuclide therapy of oncological diseases. The paper focuses on the technological aspects of the production of Lutetium-177 trichloride, the readiness of the proposed technological and control operations for regular use. New technological equipment has been developed and tested ensuring the implementation of technological operations within the process in manual and automated modes. To control and document all stages of production in accordance with the requirements of Quality Assurance System and Good Manufacturing Practice, a new automated system has been developed for recording process parameters, documenting and maintaining the life cycle of Lutetium-177 trichloride, which provides collection and storage of textual, graphic and multimedia information about all stages and operations of production, data analysis, and the formation of a package of documents for the transfer of Lutetium-177 trichloride to the consumer. This system combines a centralized database – a database server, a set of electronic computers with specialized software and production equipment, participating directly in production at 10 production workplaces, as well as the workplace of the technology administrator responsible for the quality and warehouse.

Keywords: technology, Lutetium ($^{177}\text{LuCl}_3$) trichloride, reactor irradiation, technological equipment, automated system

Одним из основных методов лечения онкологических больных на сегодняшний день является лучевая терапия. Она применяется как компонент комплексного и ком-

бинированного лечения злокачественных опухолей, а также в самостоятельном виде у 60% онкологических больных. Количество диагностических и терапевтических

процедур с использованием радиоактивных изотопов в настоящее время составляет несколько десятков миллионов в год с ежегодным приростом более 10%. Поэтому производство медицинских радиоизотопов превратилось в важную, растущую отрасль ядерной индустрии [1].

Основной вид лучевой терапии – радионуклидная терапия (РНТ). Воздействие на опухоль осуществляется путем адресной доставки радиофармпрепарата по кровотоку или инъекционно [2]. Ежегодно только в России в радионуклидной терапии нуждаются более 150 тыс. человек. Традиционными для РНТ за последние 20 лет стали препараты на основе ^{131}I и ^{90}Y . Однако примерно с 2005 г. начал проявляться все нарастающий интерес к применению для этих целей радиоизотопа Lu-177 [3–5]. Если прогноз авторов [6, 7] о потенциальной лидирующей роли радиоизотопа Lu-177 в радионуклидной терапии справедлив, то масштабы применения этого радионуклида должны быть сопоставимы с масштабами потребления ^{131}I или даже превзойти их. Очевидно, что подобный сценарий может быть реализован лишь при условии создания и бесперебойного функционирования технологической цепочки «реактор – радиохимия – синтез радиофармпрепарата».

Радионуклид ^{177}Lu , наиболее перспективный β -излучающий радионуклид для

радионуклидной терапии онкозаболеваний, в силу своих ядерно-физических свойств [4–6]:

- большинство испускаемых β -частиц (79,3%) имеют энергию $E_{\text{макс}} = 0,497 \text{ МэВ}$,
- низкая энергия γ -излучения ($E_{\gamma} = 113 \text{ кэВ}$ (6,4%) и 208 кэВ (11%)),
- сравнительно небольшая длина пробега β -частицы ^{177}Lu в биологических тканях (менее 2 мм),

все это при локализации значительного количества атомов ^{177}Lu в непосредственной близости от опухолевой клетки обеспечивает избирательное уничтожение опухоли при минимальном повреждении окружающих тканей.

Кроме того, ^{177}Lu имеет оптимальный период полураспада ($T_{1/2} = 6,647$ суток), продуктом распада является стабильный изотоп ^{177}Hf .

На рис. 1 представлена схема цепочек накопления ^{177}Lu . Для получения препарата ^{177}Lu высокой удельной активности применяются реакторные способы [4–6], такие как:

- $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ – облучение нейтронами ядерного реактора стартового материала, содержащего ^{176}Lu ;
- $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb}(\beta)^{177}\text{Lu}$ – облучение нейтронами ядерного реактора стартового материала, содержащего ^{176}Yb .

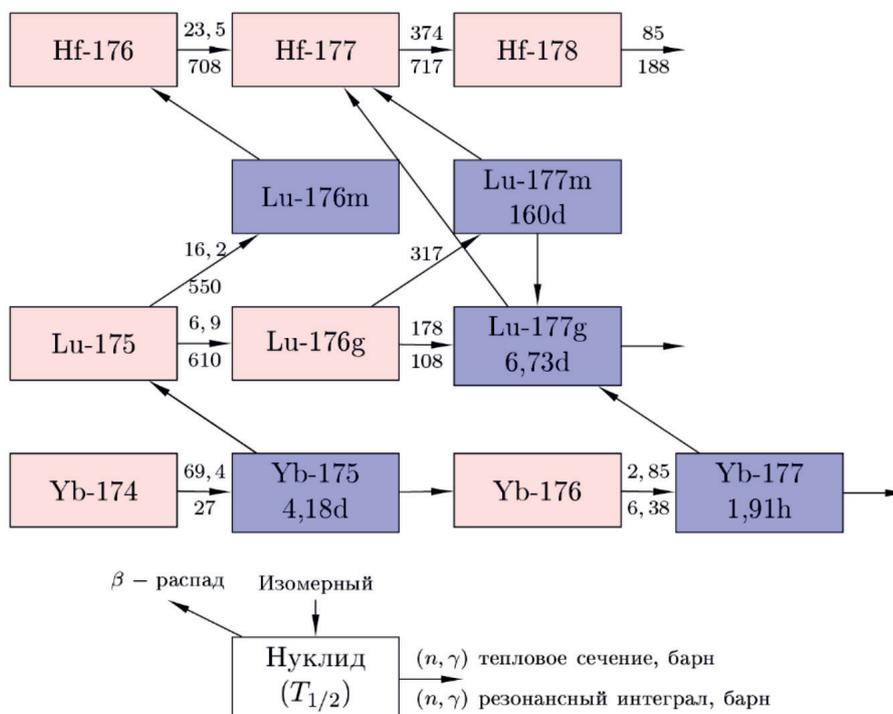


Рис. 1. Схема цепочек накопления ^{177}Lu

Для получения препарата ^{177}Lu высокой удельной активности применяются реакторные способы, такие как:

– $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ – облучение нейтронами ядерного реактора стартового материала, содержащего ^{176}Lu ;

– $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb}(\beta)^{177}\text{Lu}$ – облучение нейтронами ядерного реактора стартового материала, содержащего ^{176}Yb .

Основными производителями ^{177}Lu , реализующими данные цепочки, являются высокотехнологичные компании в Германии и Голландии. Также в настоящее время в различных странах (страны ЕС, США, Индия и др.) уже проводится целый ряд клинических исследований новых таргетных РФП на основе ^{177}Lu , а также ведутся R&D с целью получения и использования новых радиофармацевтических растворов на его основе [8–11]. Успешное применение ^{177}Lu в РФП ограничено лишь возможностью получения радионуклида ^{177}Lu высокой удельной активности и радиохимической чистоты.

Наиболее перспективным и коммерчески значимым является РФП аналог октреотида $^{177}\text{Lu-DOXA-TOC/TATE}$ [11], предназначенные для рецепторно-таргетной терапии нейроэндокринных опухолей, например, препарат $^{177}\text{Lu-DOXA-TATE Lutathera}$ ® компании ААА ($[^{177}\text{Lu}]\text{Lutetium-DOXA}^0\text{-Tvr}^3\text{-Octreotate}$) недавно получил статус орфанного препарата в США и ЕС и в настоящее время проходит дополнительные клинические исследования для расширения показаний к применению [12].

Основная форма поставки ^{177}Lu и требования к его качеству определяются его применением – синтез РФП. В настоящее время линейка конечной продукции РФП фактически находится на стадии формирования – ряд препаратов проходит II–III стадии клинических испытаний, после которых и начинается, собственно, клиническое использование препарата, масштабы которого определяются назначением конкретных РФП. Например, одним из наиболее перспективных направлений применения ^{177}Lu -РФП – синтез пептидных препаратов для терапии гастроэнтеропанкреатических опухолей (*gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, ГЕР-ХЕТ). Уже планируется широкое применение ^{177}Lu -РФП для радионуклидной терапии рака простаты и яичников. Выпуск таких препаратов осуществляется в статусе «для клинических испытаний», однако это уже полноценное производство со всей инфраструктурой, обеспечивающей выполнение требований Good Manufacturing Practice (GMP), являющихся ключевыми при производстве лекарственных средств

(напр., IDB Radiopharmacy, Holland). В аналогичном режиме производятся и прекурсоры, используемые в синтезе РФП.

Однако, несмотря на перспективность использования данного вида РФП, производство прекурсоров с ^{177}Lu , соответствующих требованиям GMP, в России пока отсутствует. Известно, что такое производство планируется к запуску на базе «Завод «Медрадиопрепарат».

В данной статье приведены результаты разработки технологического процесса производства трихлорида лютеция-177 (с.а.) в АО «Институт реакторных материалов», г. Заречный.

Разработка операций и технологического оборудования для производства трихлорида лютеция-177

Дореакторная подготовка

В основу технологического процесса положен активационный метод получения ^{177}Lu путем облучения нейтронами ядерного реактора стартового материала, содержащего ^{176}Lu .

В качестве стартового материала используется оксид лютеция, обогащенный по изотопу лютеция-176. В настоящее время единственным в России поставщиком оксида лютеция с чистотой 99,99% и обогащением 82% по ^{176}Lu является комбинат «Электрохимприбор».

На первом этапе производства осуществляется вскрытие ампул со стартовым материалом, содержащим изотопно-обогащенный по лютецию-176, и его фасовка в кварцевые ампулы.

Поскольку количество стартового материала, помещаемого в ампулу, для облучения мало, дозирование стартового материала удобно проводить в форме раствора с последующим упариванием этого раствора непосредственно в ампуле для облучения. Для этого стартовый материал (оксид лютеция-176) переводится в водорастворимую форму растворением в азотной кислоте.

Оксид лютеция растворяется в минимальном объеме азотной кислоты непосредственно в первичной упаковке изотопно-обогащенного оксида лютеция-176. Для ускорения реакции растворения проводится нагрев раствора. Объем кислоты, используемой для растворения, выбирается на основании стехиометрии реакции растворения и количества лютеция в порции, вносимой в кварцевую ампулу для облучения. Концентрация лютеция в полученном растворе устанавливается с помощью калиброванной посуды (пикнометр, мерная колба и т.п.). Подготовленный таким образом раствор

лютеция-176 с известной концентрацией по металлу вносится в ампулу для облучения с помощью автоматического дозатора. При этом учитывается, что объем этого раствора ограничен вместимостью ампулы и не должен превышать нескольких миллилитров. Раствор упаривается досуха непосредственно в ампуле. Все операции по подготовке раствора и его упаривание в ампуле для облучения проводятся в ламинарном боксе в очищенной воздушной среде.

Для оценки качества полученного раствора и контроля стартового состава проводится химический анализ методом ИСР.

Ампула кварцевая для фасовки нитрата лютеция и последующего облучения изготавливается на предприятии по разработанным чертежам. Для производства кварцевых ампул разработана специализированная установка для изготовления ампул кварцевых [13].

Герметизацию кварцевой ампулы проводят в вертикальном положении на узком пламени водородно-кислородной горелки в установке герметизации ампулы кварцевой [14].

Далее, из технического алюминия АД1 изготавливается алюминиевая капсула для мишени.

Сборка мишени представляет собой процедуры загрузки запаянной кварцевой ампулы внутрь алюминиевой капсулы и совмещение заглушки и алюминиевой капсулы. Операция выполняется на рабочем столе в цанге установки герметизации алюминиевой капсулы. Далее проводится автоматическая герметизация алюминиевой капсулы методом аргоно-дуговой сварки.

Перед облучением проводится сборка облучательного устройства (ОУ). ОУ представляет собой две алюминиевые капсулы, соединенные между собой алюминиевой дистанционирующей перемычкой и снабженные алюминиевой дистанционирующей ножкой со свинцовым утяжелителем для позиционирования капсул в максимальном потоке активной зоны реактора ИВВ-2М.

После сборки ОУ помещается в канал реактора для выполнения программы облучения.

Реакторное облучение

Облучение ОУ с лютецием-176 проводится в реакторе ИВВ-2М в течение 10 эффективных суток. Для облучений ^{176}Lu использованы боковые нейтронные ловушки, расположенные ближе к периферии активной зоны. В данных условиях обеспечивалась плотность потока тепловых нейтронов на мишенях с ^{176}Lu на уровне $2,5 \cdot 10^{14} \text{ см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$.

Характеристики наработки ^{177}Lu из ^{176}Lu , обогащенного до 80%, показаны на рис. 2. При этом обеспечиваются хорошие результаты $> 1000 \text{ ГБк/мг}$ с содержанием $^{177\text{m}}\text{Lu}$ менее 10^{-4} .

В таблице представлены активности нуклидов в ОУ при длительности облучения 10 суток. Наиболее активными компонентами облученного ОУ являются радионуклиды ^{31}Si и ^{24}Na , однако короткий период полураспада ^{31}Si позволяет снизить его активность путем выдержки ОУ в бассейне реактора после облучения в течение суток. Таким образом, параметры радиационной защиты, необходимой для обращения с ОУ, рассчитывались исходя из активности радионуклида ^{24}Na .

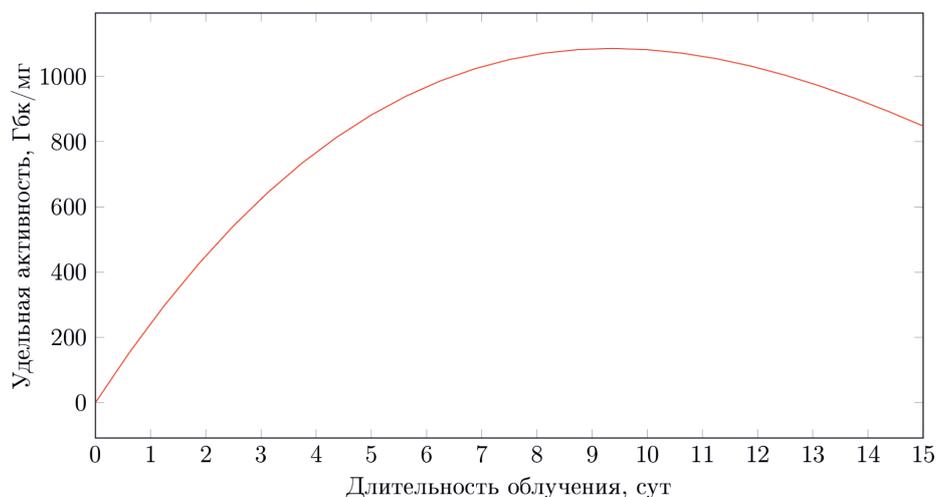


Рис. 2. График наработки ^{177}Lu [15]

Активность нуклидов после облучения ОУ «Лютеций» в течение 10 суток

Нуклид	Активность, Бк	Период полураспада (T1/2), ч
³¹ Si	1,5·10 ¹²	2,62
²⁴ Na	9,2·10 ¹¹	14,9590
¹⁷⁷ Lu	1·10 ¹²	159,54
^{177m} Lu	6·10 ⁸	3850,56

Получение трихлорида лютеция-177

Выгрузка облучательного устройства из канала реактора производится в перегрузочный контейнер, из которого осуществляется загрузка облучательного устройства в радиационно-защитную камеру.

Разборка облучательного устройства реализуется в радиационно-защитной камере при помощи копирующих манипуляторов и специализированной оснастки. В результате разбора остаются две алюминиевые мишени с облученным материалом. Операция вскрытия мишеней проводится также в радиационно-защитной камере при помощи копирующих манипуляторов и специализированной оснастки. Затем при помощи манипуляторов извлекаются ампулы с облученным материалом.

Отмытые, предварительно дезактивированные высушенные кварцевые ампулы помещаются в транспортировочный контейнер. Транспортировка из радиационно-защитной камеры осуществляется в первую секцию радиационно-защитного бокса, в котором проводится извлечение кварцевой ампулы из контейнера, отмывка и предварительная оценка активности лютеция-177.

Затем кварцевая ампула помещается в транспортировочный контейнер и перемещается в чистую зону, для подготовки трихлорида лютеция-177.

В чистой зоне в радиационно-защитном боксе производится вскрытие кварцевой ампулы при помощи шпаговых манипуляторов и специализированной оснастки.

Для получения раствора с объемной активностью 1–3 Ки/мл, при условии, что в одной ампуле содержится около 27 Ки лютеция-177, сухой остаток растворяется в 9–27 мл соляной кислоты с концентрацией 0,1 моль/л. Операция выполняется в радиационно-защитном боксе с использованием автоматических дозаторов объемом 1, 5 и 10 мл.

На данном этапе отбирается аликвота для определения подлинности продукта, радионуклидного состава, радиохимической и химической чистоты, контроля стерильности. Контрольные операции в лаборатории контроля качества проводятся по аттестованным методикам.

После подтверждения качества готового раствора проводится его стерилизация с использованием стерилизующих фильтров и фасовка. Фасовка осуществляется в радиационно-защитном боксе с использованием автоматического микродозатора. Объемы дозирования определяются заказчиком.

Для паспортизации проводится отбор пробы. В качестве аликвоты используется либо один из флаконов после розлива, либо остаток раствора в таре.

Затем готовый препарат упаковывается в транспортный упаковочный комплект вида I типа А, отвечающий требованиям ГОСТ 16327-88.

Разработка информационной системы регистрации параметров технологических процессов, документирования и сопровождения жизненного цикла производства трихлорида лютеция ¹⁷⁷LuCl₃

Для контроля и документирования всех этапов производства в соответствии с требованиями GMP разработана новая автоматизированная система регистрации параметров технологических процессов, документирования и сопровождения жизненного цикла производства трихлорида лютеция ¹⁷⁷LuCl₃.

При разработке данной информационной системы учитывались правила и нормы, изложенные в ISPE GAMP 5 «Риск-ориентированный подход в отношении компьютеризированных систем, соответствующих группе стандартов GxP» и IAEA TECDOC-1430 «Объекты использования радиоизотопов и автоматизация производства радиоизотопов». Структурная схема системы приведена на рис. 3.

Система представляет собой аппаратно-программный комплекс, предназначенный для автоматизации процесса производства трихлорида лютеция. Автоматизированная система (АС) объединяет в себе централизованное хранилище данных – сервер баз данных, набор электронно-вычислительных машин (ЭВМ) со специализированным программным обеспечением и технологическое оборудование, участвующее непосредственно в производстве. АС связывает между собой через централизованное хранилище данных технологические операции, производимые на 10 производственных местах, а также рабочее место администратора-технолога и склад. Каждый производственный участок автоматизированной системы включает в себя ЭВМ, в качестве которой может выступать персональный компьютер или промышленный компьютер, снабженный устройством бесконтактного ввода ключей для подтверждения статуса

операций и действий в процессе. Одной из основных задач ЭВМ на рабочих местах является сбор параметров и настроек технологического оборудования, вовлеченного в процесс производства, и сохранение их в хранилище данных.

Основными назначениями автоматизированной системы являются:

– автоматизированная и ручная регистрация параметров технологических

и контрольных операций производства $^{177}\text{LuCl}_3$, сотрудников, которые их выполняют, и временных меток для критических по времени действий;

– автоматизированный учёт расходных и приходных документов, а также складских остатков комплектующих и расходных материалов, формирование отчётов о складских остатках на дату, указанную пользователем, и расходе за указанный период;

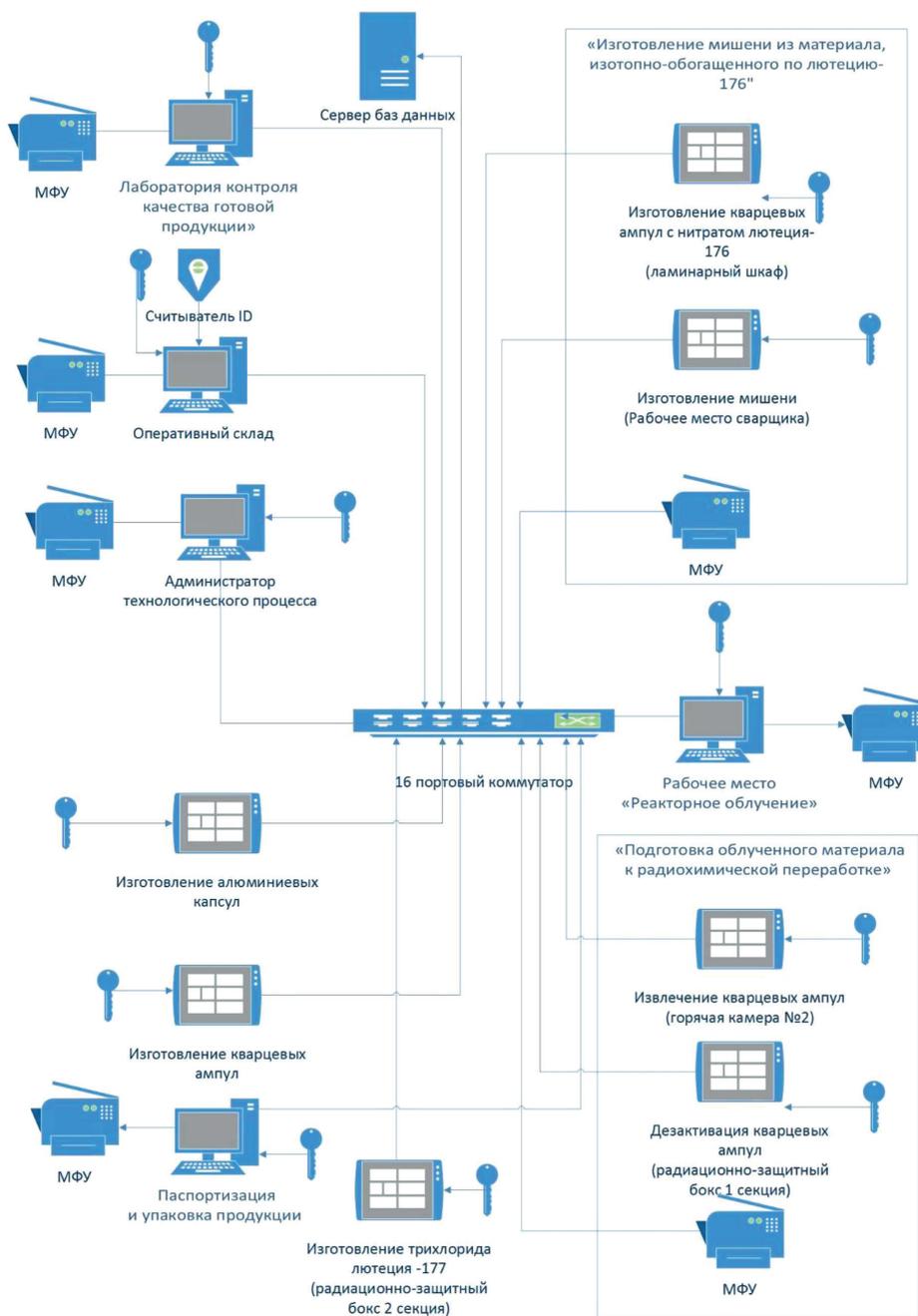


Рис. 3. Структурная схема автоматизированной системы регистрации параметров технологических процессов, документирования и сопровождения жизненного цикла производства $^{177}\text{LuCl}_3$

– автоматизированная генерация исходящей сопроводительной документации: актов, паспортов и т.д.;

– хранение входящей сопроводительной документации: паспортов, актов, сертификатов и т.д.;

– учёт срока годности расходных материалов.

Система обеспечивает непрерывный контроль технологического процесса, что необходимо для подтверждения качества готового продукта.

Кроме того, данная информационная система соответствует в том числе следующим требованиям:

– должна быть в состоянии обеспечить двойную проверку критических данных, вводимых вручную;

– должна быть в состоянии генерировать точные и полные копии записей как в читаемой, так и в электронной форме, должна быть способна защитить записи для обеспечения их точного и быстрого поиска на протяжении всего времени хранения записей.

– должна разрешать доступ к системе только для уполномоченных специалистов: только уполномоченный персонал имеет разрешение на использование системы, электронные подписи записей, изменения записи или выполнения работы в ручном режиме.

Заключение

Таким образом, разработан новый технологический процесс производства трихлорида лютеция $^{177}\text{LuCl}_3$, включающий в себя более тридцати технологических и контрольных операций. Для обеспечения реализации технологических операций в рамках процесса разработано новое технологическое оборудование. Разработана новая автоматизированная система регистрации параметров технологических процессов, документирования и сопровождения жизненного цикла производства трихлорида лютеция $^{177}\text{LuCl}_3$.

Результаты выполненных работ использованы при разработке проектов производственных участков производства трихлорида лютеция $^{177}\text{LuCl}_3$.

В результате запуска технологического участка на предприятии АО «ИРМ» планируется выпуск и поставка $^{177}\text{LuCl}_3$ в объемах, обеспечивающих выполнение лечебных процедур по методу РНТ с применением $^{177}\text{LuCl}_3$ для всех учреждений радиологического профиля на территории РФ.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ, договора № 02.G25.31.0155.

Список литературы

1. Knapp F.F., Ambrose K.R., Beets A.L. Nuclear medicine program progress report for quarter ending. Technical report ORNL/TM-13107: Rep., Oak Ridge National Laboratory. September 30. 1995.

2. Torgny Stigbrand, Jorgen Carlsson, Gregory P. Adams ed. by. Peptides for Radionuclide Therapy. Targeted Radionuclide Tumor Therapy: Biological Aspects, Springer Netherlands. 2008. P. 117–144. URL: <http://bookfi.net/book/1194476> (accessed 10.07.2018).

3. Das T., Chakraborty S., Banerjee S., Venkatesh M. On the preparation of a therapeutic dose of ^{177}Lu -labeled dota-tate using indigenously produced ^{177}Lu in medium flux reactor. Applied Radiation and Isotopes. 2007. vol. 65. P. 301–308.

4. Tarasov V.A., Andreev O.I., Romanov E.G., Kuznetsov R.A., Kupriyanov V.N., Tselishev I.V. Production of no-carrier added lutetium-177 by irradiation of enriched ytterbium-176. Current radiopharmaceuticals. 2015. vol. 8. P. 95–106.

5. Boldyrev P.P., Zagryadskii V.A., Erak D.Yu., Kurochkin A.V., Markovskii D.V., Mikhin O.V., Proshin V.A., Khmyzov N.V., Chuvilin D.Yu., Yashin Yu.A. Possibility of obtaining high-activity ^{177}Lu in the IR-8 research reactor. Atomic Energy. 2017. vol. 121. no. 3. P. 208–213.

6. Zhernosekov K.P., Perego R.C., Dvorakova Z., Türler A. Target burn-up corrected specific activity of ^{177}Lu produced via ^{176}Lu (n, γ) ^{177}Lu nuclear reactions. Applied Radiation and Isotopes. 2008. vol. 66. no. 9. P. 1218–1220.

7. Pillai Ambikalmajan M.R., Knapp Furn F. Evolving important role of lutetium-177 for therapeutic nuclear medicine, Current Radiopharmaceuticals. 2015. vol. 8. no. 2. P. 78–85.

8. Dash A., Pillai M.R.A., Knapp F.F. Production of ^{177}Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options (Review). Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2015 June 13. vol. 49. no. 2. P. 85–107. DOI: 10.1007/s13139-014-0315-z.

9. Yousefnia H., Jalilian A.R., Zolghadri S., Bahrami-Samani A., Shirvani-Arani S., Ghannadi-Maragheh M. Preparation and quality control of ^{177}Lu -[tris(1,10-phenanthroline)lutetium(III)] complex for therapy. Nuclear Medicine Review. 2010. vol. 13 (2). P. 49–54.

10. Vimalnath K.V., Shetty P., Lohar S.P., Adya V.C., Thulasidas S.K., Chakraborty S., Dash A. Aspects of yield and specific activity of (n, γ) produced ^{177}Lu used in targeted radionuclide therapy. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2014. vol. 302. no. 2. P. 809–812.

11. Baum R.P., Kluge A.W., Kulkarni H., Schorr-Neufing U., Niepsch K., Bitterlich N., van Ehteld C.J. [(177)Lu-DOTA](0)-D-Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide ((177)Lu-DOTATOC) for peptide receptor radiotherapy in patients with advanced neuroendocrine tumours: A phase-ii study. Theranostics. 2016. vol. 6(4). P. 501–510.

12. A Study Comparing Treatment With ^{177}Lu -DOTA0-Tyr3-Octreotate to Octreotide LAR in Patients With Inoperable, Progressive, Somatostatin Receptor Positive Midgut Carcinoid Tumours URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01578239?term=A+Study+Comparing+Treatment+With+177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate+to+Octreotide+LAR+in+Patients+With+Inoperable%2C+Progressive%2C+Somatostatin+Receptor+Positive+Midgut+Carcinoid+Tumours&rank=1> (accessed 10.07.2018).

13. Сапунов В.В. Новиков С.Г. Родионов В.А., Штанько А.А., Беринцев А.В. Установка для изготовления перетяжек в кварцевых ампулах. Пат. № 178147 Российская Федерация. 2018. URL: http://www1.fips.ru/fips_serv1/fips_servlet (accessed 10.07.2018).

14. Сапунов В.В. Новиков С.Г. Родионов В.А. Штанько А.А., Беринцев А.В. Установка для запайки ампул кварцевых. Пат. № 178553 Российская Федерация, 2018. URL: http://www1.fips.ru/fips_serv1/fips_servlet (accessed 10.07.2018).

15. Злоказов С.Б., Джанелидзе А.А., Злоказова Е.И., Коренкова А.В., Котельников Н.А., Козлов А.В., Марков С.Ю., Шакиров З.Н. Методические и инженерные подходы к производству изотопов на реакторе ИВВ-2М. Атомная энергия. 2016. № 4. С. 227–232.